Über das Verhalten der Glukose, der freien Fettsäuren und Neutralfette sowie der Brenztraubensäure bei langdauernden Glukoseinfusionen mit Insulinzusatz

Klaus Mall

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0029

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

ÜBER DAS VERHALTEN DER GLUKOSE, DER FREIEN FETTSÄUREN UND NEUTRALFETTE SOWIE DER BRENZTRAUBENSÄURE BEI LANGDAUERNDEN GLUKOSEINFUSIONEN MIT INSULINZUSATZ

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Mall

aus
Karlsruhe

1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. N. Zöllner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Seitz
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 10. 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T

	Seite
Einleitung	1
Literaturüberblick	3
Eigene Versuche	7
Methodik	7
Versuchsanordnung	9
Ergebnisse	12
Diskussion	22
Zusammenfassung	38
Literaturverzeichnis	39
Abbildungen	44

EINLEITUNG

Seit Biedl und Kraus (3) im Jahre 1896 über die "intravenöse Applikation von Traubenzucker" berichteten, ist das Interesse nicht mehr verlöscht, das weitere Schicksal intravenös zugeführter Glukose im Organismus unter den verschiedensten Aspekten zu untersuchen. Im Vordergrund standen zunächst - vor allem klinischen Bedürfnissen zufolge - die Fragen nach der Möglichkeit einer parenteralen Ernährung mit Glukose. Wir werden später auf die wesentlichsten Arbeiten zu diesem Fragenkomplex eingehen.

Allen diesen Untersuchungen haftet der Mangel einer unspezifischen Methodik in der Bestimmung der jeweils vorliegenden Glukosekonzentration an. Dies gilt für die Pikrinsäure-Methode ebenso wie für die Methode nach Hagedorn-Jennsen.

Erst zu Beginn der 60er Jahre waren die Testverfahren auf enzymatischer Basis soweit perfektioniert, daß man die "wahre Glukose" in vorgegebenen Lösungen bestimmen konnte.

Ein enzymatisches Testverfahren lag auch der Methodik einer experimentellen Untersuchung zu Grunde, die 1969 aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München erschien (25). In ihr wird über das Verhalten der Blutglucosewerte und über die Verwertung der zugeführten Hexose während mehrstündiger Glukose-Infusionen bei gesunden Versuchspersonen berichtet. Die Glukosezufuhr wurde während der gesamten Infusionszeit konstant gehalten, und zwar wurden in drei Versuchsgruppen jeweils 0,5 bzw. 1,0 bzw. 1,5 g Glukose/kg Körpergewicht und Stunde infundiert.

Die vorliegende Arbeit baut auf dieser Untersuchung auf. Wir erweiterten die dort gewählte Versuchsanordnung dadurch, daß wir während der Glukose-Infusionen, deren Zufuhrquoten wir beibehielten, zusätzlich über einen längeren Zeitraum hinweg eine konstante Menge Insulin kontinuierlich zuführten.

Ferner bestimmten wir im Verlauf dieser Infusionen die Serumwerte für die Neutralfette, die Freien Fettsäuren und die Brenztraubensäure. In Einzelfällen wurde noch das Verhalten der Elektrolyte Kalium und Natrium kontrolliert.

In drei Versuchen wurden auch die Plasma-Insulin-Spiegel radioimmunologisch ermittelt.

Unsere Untersuchung sollte auf folgende Fragen eine Antwort geben:

1. Wie verhält sich der Blutzuckerspiegel, wenn bei langdauernder Glukosezufuhr das zu erwartende und in der o. a. Arbeit (25) bestätigte endokrine Gleichgewicht durch Zufuhr exogenen Insulins über einen längeren Zeitraum hinweg gestört wird?
2. Kann die Verwertung zugeführter Glukose während langdauernder Infusionen durch zusätzliche Applikation von Insulin gesteigert werden?

Bezüglich dieser beiden Fragen bot es sich an, die erhaltenen Ergebnisse mit denen der, in Methodik und Versuchsanordnung identischen, Maierschen Inauguraldissertation (25) zu vergleichen.

Unabhängig von dieser erweiterten wir unsere Arbeit noch durch folgende Fragestellungen:

3. Wie verhalten sich die Serumwerte der freien Fettsäuren (FFS) und der Neutralfette (NF) bei einer längerdauernden kombinierten Zufuhr von Insulin und Glukose und anschließender oder vorheriger Zufuhr von Glukose?
4. Welchen Einfluß hat eine langdauernde Glukosezufuhr auf den Brenztraubensäurespiegel (BTS) im Serum?
   Welche Änderungen treten während der Zufuhr von Insulin auf?
5. Wie verhält sich der Insulinspiegel im Serum während langdauernder Glukoseinfusionen, wie vor und nach Zufuhr exogenen Insulins?

Literaturüberblick

Wie bereits erwähnt, haben sich in den letzten 70 Jahren eine Vielzahl von Untersuchern mit der intravenösen Zufuhr von Glukose beschäftigt, vor allem unter der Fragestellung der Nutzung der zugeführten Glukose. Vergleichende Untersuchungen mit anderen, durch den Organismus verwertbaren, intravenös zugeführten Zuckern boten sich an.

Woodyatt (42) führte 1915 Infusionen von Glukose, Fruktose und Galaktose durch, bei denen eine konstante Zufuhr durch Verwendung einer Pumpe garantiert war. Nach seinen Angaben führte eine Zufuhrquote von 0,85 g Glukose/Stunde und kg Körpergewicht (kg KG) noch nicht zur Glukosurie. Die entsprechenden Werte für Fruktose und Galaktose fand er bei 0,15 bzw. 0,1 g.

Bei Glukoseinfusionen an Hunden fand Wierzuchowsky (40,41) die beste Zuckerverwertung bei einer Zufuhr von 6 g/kg KG/h und bei einer weiteren Steigerung der Zufuhr auf 9 g/kg KG/h einen fast senkrecht ansteigenden Blutzuckerspiegel, den er einer völligen Insuffizienz des Pankreas zuschrieb. Die erhöhte Zufuhr hatte zu keiner Steigerung der Verwertung mehr geführt.

Beal (1) infundierte zehn Patienten jeweils 1000 ml einer 10 %igen Glukoselösung an drei Tagen. Seine Infusionen dauerten 2, 4 und 6 Stunden. Nach seinen Angaben wurden bis zu 95 % der zugeführten Glukose verwertet. Die Verwertung war im Vergleich zu Invertzucker und auch Fruktose besser. Hingegen berichtet Weichselbaum (39) bei seinen Untersuchungen über eine wesentlich geringere Nutzung der zugeführten Glukose im Vergleich zur Fruktose.

Eine weitere vergleichende Untersuchung der Verwertung der Hexosen Glukose, Fruktose und Invertzucker fertigte Dodd (9) an. Bei einer Dosierung von jeweils 1,25 g/kg KG/h betrug bei 18 Kindern die Utilisation der Glukose 99 %, die der Fruktose 97 % und die der Invertose 96 %. Diese Ergebnisse konnten Kaye et al. (22) in einer weiteren Arbeit unter ähnlichen Versuchsbedingungen bestätigen.

Miller (27) verabreichte intravenös Glukose in einer Menge von 1,0 g/kg KG/h. 9,3 % der zugeführten Glukose wurden wieder ausgeschieden.

Alle bisher zitierten Autoren hatten zur Bestimmung der Hexosen Reduktionsmethoden verwandt.

Im folgenden wird nun ausführlicher über die bereits in der Einleitung erwähnte Arbeit von Maier (25) aus der Medizinischen Poliklinik München berichtet, bei der zur Bestimmung der Glukose-Konzentrationen ein enzymatisches Testverfahren - das gleiche wie in der hier vorliegenden Untersuchung - angewandt wurde und die in der Versuchsanordnung bezüglich der Glukosezufuhr mit der hier vorliegenden Arbeit praktisch identisch ist.

Maier führte seine Untersuchungen bei stoffwechsel- und kreislaufgesunden männlichen Versuchspersonen in 4 Gruppen durch, die nach der jeweiligen Zufuhrrate von Glukose/kg KG/h eingeteilt wurden:

Gruppe A: Infusionen zu 0,5 g (5 Versuchspersonen)
Gruppe B: Infusionen zu 1,0 g (4 Versuchspersonen)
Gruppe C: Infusionen zu 1,5 g (5 Versuchspersonen)
Gruppe D: Infusionen zu 2,0 g (2 Versuchspersonen)

Da wir in unserer Untersuchung auf die Zufuhrraten von 0,5 und 2,0 g verzichteten, soll hier nur über die Ergebnisse aus den Gruppen B und C berichtet werden.

In der Gruppe B erreichten die Blutglukosewerte nach 45 Minuten ihr Maximum mit einem Mittelwert von 301 mg%. Nach einer Infusionsdauer von 195 Minuten betrug der mittlere Blutglukosespiegel noch 191 mg%. Von diesem Zeitpunkt an wurden nur noch geringfügige Veränderungen der Mittelwertskurve zwischen 184 mg% und 194 mg% beobachtet, es war also ein Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Ausscheidung bzw. Abbau erreicht. Das Maximum der Glukoseausscheidung im Urin lag zwischen der 60. und 90. Minute mit 3,6 g, nach der 210. Minute fiel die Glukoseausscheidung bis zum Ende der Infusion auf Werte zwischen 0,3 und 0,4 g/Sammelperiode (das entspricht 30 Minuten) ab. Die Utilisation pro Zeiteinheit zeigte in den ersten 150 Minuten große Unterschiede, zwischen der 90. und 180. Minute nahm die Verwertung pro Zeiteinheit konstant zu und betrug am Ende der Infusion zwischen 98 und 99 % der zugeführten Menge. Die Kurve für die kumulierte Utilisation hatte nach 90 Minuten ihren

tiefsten Punkt erreicht und lag am Ende der sechsstündigen Infusionen nach einem konstanten Anstieg bei 97,2 %.

In der Gruppe C wurde ein starker Anstieg der Blutglukosewerte innerhalb der ersten Stunde beobachtet, die höchsten Werte lagen im Mittel bei 381 mg%. Dann folgte bei allen Versuchspersonen nach 180 bis 210 Minuten ein Abfall der Blutglukosewerte auf ein Gleichgewichtsniveau, das hier zwischen 240 und 250 mg% lag. Die Glukoseausscheidung erreichte analog dem Blutglukosewert nach 60 Minuten ein Maximum von durchschnittlich 9 g. Danach folgte bei allen Versuchspersonen ein deutlicher Rückgang dieser Werte, von der 210. Minute ab lag bis zum Ende der Infusion die Glukoseausscheidung pro Zeiteinheit in einem Bereich zwischen 2,8 und 4,1 g. Insgesamt wird hier deutlich, daß eine gesteigerte Zufuhr von Glukose eine verminderte Utilisation zur Folge hat. Die Mittelwertskurve der kumulierten Utilisation zeigte wiederum wie bei Gruppe B eine konstante Zunahme der Verwertung ab der 60. Minute.

Die wesentlichsten Ergebnisse der Untersuchung in den Gruppen B und C sind in Tabelle I noch einmal kurz zusammengefaßt.

Tab. I Blutglukosespiegel nach Erreichen des Gleichgewichtsniveaus und Mittelwerte der Gesamtverwertung zugeführter Glukose bei langdauernden Glukoseinfusionen

Gruppe	B	C
Infusionsdauer (h)	6	6
Anzahl der Vp.	4	5
Zufuhrquote (g/kg KG/h)	1,0	1,5
Blutglukose-spiegel in mg %	184 - 194	240 - 250
Gesamtverwertung in %	97,2	92,5

EIGENE VERSUCHE

Methodik

Bei der Bestimmung der Glukose wurde der UV-Test der Firma Boehringer Mannheim verwandt. Ihm liegt als Prinzip die enzymatische Bestimmung der D-Glukose mittels Hexokinase/Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase zugrunde: dabei wird Glukose in einer durch Hexokinase katalysierten Reaktion durch ATP zu Glukose-6-Phosphat, dieses in Gegenwart von TPN durch das Enzym Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase in 6-Phosphoglukonat umgewandelt. Die dabei aus TPN entstehende Menge an TPNH ist äquivalent der Glukose-6-Phosphat- bzw. der Glukose-Menge. TPNH wird deshalb als Meßgröße verwendet. Es ist wegen seiner Absorption bei einer Wellenlänge von 340 bzw. 366 nm leicht photometrisch zu bestimmen (36).

Zur Bestimmung der Pyruvatkonzentration im Blut wurde der ebenfalls von der Firma Boehringer Mannheim entwickelte UV-Test (4) verwandt, der auf der Messung der Absorptionsänderung von DPNH beruht. Bei erhöhter Wasserstoffionenkonzentration und einem in den praktischen Grenzen tragbaren Überschuß an DPNH wird Pyruvat in einer schnell ablaufenden Reaktion in Lactat umgewandelt. Das im Verlauf der Reaktion als Wasserstoffdonator fungierende DPNH wird in stöchiometrischem Verhältnis (1 Mol DPNH auf 1 Mol Pyruvat) umgesetzt und dient als Meßgröße.

Die Bestimmung der Neutralfette (NF) erfolgte nach der von Eggstein und Kreutz im Jahre 1966 angegebenen Methode. Diesem Verfahren liegt die Bestimmung der NF im Blutserum über Glycerin zu Grunde. In einer dreistufigen Mikroreaktion werden "freies" und nach alkoholischer Verseifung nachweisbares Gesamtglycerin mit Glycerokinase bestimmt. Die Differenz ergibt das "Glycerid-Glycerin". Glycerid-Glycerin in mMol/l wird dann gleichgesetzt mMol/l Neutralfett im Serum.

Die Bestimmung der freien Fettsäuren wurde nach der von Dole angegebenen Methode in der Modifikation von Trout und Mitarbeitern (43) vorgenommen. Hierbei werden die FFS aus dem angesäuerten Serum mit einem Isopropanol-

Heptan-Gemisch extrahiert. Durch Hinzufügen von Heptan und Wasser erreicht man eine Trennung in eine untere Isopropanol-Wasser- und eine obere Heptanphase, welche abpipettiert und mit 0,018 n wässriger Na OH titriert wird. Waschungen der Heptanphase mit 0,05 %iger wässriger Schwefelsäure entfernen die an der titrierbaren Azidität in der Heptanphase mitbeteiligten kurzkettigen Carbonsäuren.

Versuchsanordnung

Wir führten an acht stoffwechsel- und kreislaufgesunden Männern im Alter zwischen 20 und 30 Jahren mit zwei verschiedenen konstanten Zufuhrquoten Glukose-Infusionen durch. Die gleichmäßige Zufuhr war durch Verwendung der von der Fa. Harvard App. Co., Dover, Mass. hergestellten Infusionspumpe gesichert. Das Gerät wurde vor und nach den einzelnen Versuchen geeicht.

Während der jeweiligen Glukoseinfusionen wurde über einen bestimmten Zeitraum hinweg eine gleichbleibende Menge Insulin, ebenfalls bei konstanter Zufuhrquote, mitinfundiert. Zu diesem Zweck wurden die zu infundierenden 500 ml einer handelsüblichen 10 %igen Glukoselösung mit jeweils 20 IE Alt-Insulin durchmischt, d. h., daß 1 g Glukose 0,4 IE Alt-Insulin gegenüberstanden, was ungefähr der Menge Insulin entspricht, die nötig ist, um 1 g Glukose in die verwertende Zelle zu transportieren. Von jeder Zufuhrquote führten wir 4 Infusionen durch:

Gruppe A	erhielt 1,0 g Glukose/kg KG/h
Gruppe B	erhielt 1,5 g Glukose/kg KG/h

Beide Gruppen wurden hinsichtlich der Art der Insulin-Applikation noch einmal unterteilt:

A 1 Insulin wird von Beginn der Glukoseinfusion an in gleichbleibender Dosierung von 0,4 IE/g Glukose über ca. drei Stunden verabreicht. Danach wird bis zum Ende der Infusion reine Glukoselösung weitergegeben.

A 2 Hier beginnt die Insulinzufuhr erst nach etwa 80 Minuten in der gleichen Dosierung wie bei A 1. Nach ca. eineinhalbstündiger Zufuhr wird die Insulinzufuhr abrupt beendet und - ebenso wie bis zur 80. Minute - nur noch reine Glukoselösung verabreicht.

In gleicher Weise wurde in der Gruppe je nach Zeitpunkt des Beginns und der Dauer der Insulinzufuhr unterteilt:

B 1 Insulin wird gleich von Beginn der Glukoseinfusion in gleichbleibender Dosierung von 0,6 IE/1,5 g Glukose über etwa 2 Stunden gegeben. Danach wird bis zum Versuchsende reine Glukoselösung verabreicht.

B 2 Hier beginnt - in gleicher Dosierung wie bei B 1 die Insulinzufuhr erst nach 2 Stunden. Sie wird nach etwa 120 Minuten abrupt beendet und weiter - ebenso wie bis zum Beginn der Insulinzufuhr - nur noch reine Glukoselösung gegeben.

Die Untergruppen 1 und 2 unterscheiden sich also nur hinsichtlich des Zeitpunktes, an dem mit der Insulinzufuhr begonnen wurde und hinsichtlich des Zeitraumes derselben. Auf die Notwendigkeit der Unterteilung werden wir später eingehen.

Im einzelnen wurde folgendermaßen vorgegangen: Die Versuchspersonen erschienen nüchtern. Während einer 15minütigen Vorperiode tranken sie ein der spät parenteral pro Stunde zugeführten Flüssigkeitsmenge entsprechendes Quantum ungesüßten, nicht diuretisch wirksamen Tees. Dadurch sollte versucht werden, schon zu Versuchsbeginn ein gewisses Gleichgewicht in der Flüssigkeitsbilanz zu erhalten.

Zunächst wurden Nüchternurin und Nüchternblut abgenommen. Danach begannen wir mit der Infusion einer sterilisierten, handelsüblichen 10 %igen Glukoselösung in entsprechender Dosierung und eventueller Insulinvorbehandlung. Die Dauerinfusion wurde in eine Kubitalvene geleitet, die Blutentnahmen erfolgten durch eine in einer Kubitalvene des anderen Armes liegende Plastik-Dauerkanüle (Hersteller: Fa. Braun-Melsungen). Blutproben und das Auffangen des Urins erfolgten in halbstündlichen Abständen, wobei das Blut in der Mitte der Urinsammelperioden abgenommen wurde, so daß nach Gewinnung des Nüchternblutes die erste Blutentnahme nach 15, die zweite nach 45 Minuten usw. erfolgte, während die erste Urinsammelperiode nach 30, die zweite nach 60 Minuten usw. als beendet galt.

Die Blutentnahmen für die Bestimmungen der Brenztraubensäure (BTS), der NF und der FFS erfolgten nüchtern, nach 75, 165, 255 und nach 345 Minuten.

Die letzten Blutproben wurden 15 - 45 Minuten nach Beendigung der Infusion entnommen, der Urin wurde bis 1 Stunde nach Infusionsende gesammelt.

In Einzelfällen ermittelten wir den Blutglukosespiegel durch zwischenzeitlich entnommene Blutproben, z. B. kurz vor Applikation des Insulins oder nach

Beendigung von dessen Zufuhr.

Die Urinproben wurden bei einer Temperatur von 4 Grad C aufbewahrt. Alle gewonnenen Materialien wurden innerhalb der nächsten 24 Stunden verarbeitet.

ERGEBNISSE

Verhalten der Blutglukosespiegel

Bei Glukoseinfusionen mit 1,0 g/kg KG/h ohne Insulin erreichten die Blutglukosewerte nach 45 Minuten ihr Maximum mit einem Mittelwert von 301 mg% und pendelten sich im weiteren Verlauf auf einen Mittelwert um 191 mg% ein (25).

Bei Glukoseinfusionen mit 1,0 g/kg KG/h und Insulinzufuhr am Beginn der Infusion (Gruppe A 1) hatte die Blutglukosekurve schon nach 15 Minuten ihren Gipfel erreicht (Mittelwert: 214 mg%). Nach 45minütiger Zufuhr bestand schon annähernd ein Gleichgewicht, das bis zur 225. Infusionsminute um einen Mittelwert von 132 mg% pendelte mit Abweichungen zwischen 119 und 141 mg%. Nach vier Stunden setzte dann wieder ein steiler Anstieg der Blutglukosekurve ein, die sich zunächst der Kurve für Glukosezufuhr ohne Insulinzusatz annähert und sie schließlich für die beiden letzten Meßwerte um 10 mg% überschreitet. Die Blutzuckersenkung durch den anfänglichen Insulinzusatz war in dieser Gruppe besonders deutlich. Vor allem zu Beginn der Infusion wurde der überhöhte Gipfel, der bei reiner Glukosezufuhr vorlag, abgefangen und um etwa 30 Minuten vorverlagert.

Der 15-Minutenwert errechnet sich gegenüber dem bei Glukosezufuhr ohne Insulin als um etwa 10 %, der 45-Minutenwert als um fast 40 % gesenkt. Nach dreistündiger Infusionsdauer liegt der Mittelwert der Kurve für Glukoseinfusionen mit Insulinzusatz noch um etwa 30 % tiefer als derjenige bei reiner Glukosegabe.

In der Gruppe A 2 wurde bei einer Zufuhrquote von 1,0 g Glukose/kg KG/h Insulin nach etwa 80 Infusionsminuten zugesetzt. Innerhalb der ersten beiden Infusionsstunden zeigte die Blutglukosekurve ein annähernd analoges Verhalten zu derjenigen bei Glukosezufuhr ohne Insulinzusatz. Dann fielen die Blutglukosewerte stark ab. Nach 195 Minuten betrug in der Gruppe A 2 der Blutglukosewert im Mittel 128 mg%. Er sank bis zum Ende der Insulinzufuhr auf etwa 100 mg% ab, um bei den letzten Messungen die 125 mg%-Grenze nicht mehr zu

überschreiten. 116 mg% ließen sich als Mittelwert von der 195. Minute bis zum Ende der gesamten Infusion errechnen; die einzelnen Werte schwankten zwischen 100 und 124 mg%. Ein erneuter, steiler Anstieg der Blutglukosewerte nach Beendigung der Insulinzufuhr, wie in der Gruppe A 1, konnte nicht beobachtet werden. Die prozentuale Blutglukosesenkung ab der 195. Minute betrug, bezogen auf die Mittelwerte der Kurven für reine Glukose- und kombinierte Glukose-Insulinzufuhr, annähernd 40 %.

Bei Infusionen mit einer Zufuhr von 1,5 g Glukose/kg KG/h ohne Insulinzusatz hatte die Blutglukosekurve ihren Gipfel innerhalb der ersten Stunde mit einem Mittelwert von 381 mg%. Danach folgte ein Absinken der Werte, bis nach 210 Minuten ein Gleichgewichtsniveau erreicht war, das zwischen 240 und 250 mg% lag.

Durch zusätzliche Gabe von Insulin vom Beginn der Infusion an wurde in der Gruppe B I der Kurvenverlauf folgendermaßen beeinflußt:

Der höchste Blutglukosewert wurde innerhalb der ersten 45 Minuten der Infusion bestimmt, im Mittel 310 mg%. Als Mittelwert für die 15. Infusionsminute wurden 300 mg% errechnet. Diese Werte lagen also um etwa 20 % tiefer als diejenigen bei Glukosezufuhr ohne Insulin. Im weiteren Verlauf war in der Gruppe B 1 schon ab der 105. Infusionsminute ein Gleichgewicht erreicht, das bis zur 285. Infusionsminute anhielt. Der Mittelwert lag mit etwa 270 mg% überraschend hoch. Ab der 315. Infusionsminute pendelte sich die Blutglukosekurve auf ein neues Gleichgewichtsniveau ein, dessen Mittelwert jetzt um 240 mg% lag. Auch hier konnte, wie in der Gruppe A 1, beobachtet werden, daß durch gleichzeitige Insulinzufuhr von Anfang an die überhöhten Blutglukosewerte, wie sie bei Zufuhr von 1,5 g Glukose/kg KG/h bestimmt wurden, abgefangen waren.

Wurde bei gleicher Glukosezufuhr Insulin erst nach etwa zwei Stunden zugeführt (Gruppe B 2), so erreichte die Blutglukosekurve nach etwa drei Infusionsstunden ein Gleichgewicht, das bei einem mittleren Blutglukosewert von etwa 190 mg% lag. Im Vergleich zu den mittleren Werten bei Zufuhr von 1,5 g Glukose/kg KG/h ohne Insulin lagen diejenigen bei Gabe von 1,5 g/kg KG/h mit

Insulin um mehr als ein Viertel tiefer. Sie entsprachen etwa den Blutglukosewerten, die sich nach Erreichen des Gleichgewichts bei Infusionen mit einer Zufuhrquote von 1,0 g Glukose/kg KG/h ohne Insulin ergaben. Bevor mit der Zufuhr von Insulin begonnen wurde, verliefen beide Kurven praktisch deckungsgleich. Nach Einsetzen der Insulinzufuhr zog die entsprechende Blutglukosekurve steil ihrem Gleichgewichtswert von 190 mg% entgegen. Nach Beendigung der Insulingabe und weiterer Zufuhr von 1,5 g Glukose/kg KG/h stieg innerhalb der nächsten 45 Minuten der Blutglukosespiegel wieder rasch an und erreichte nach 315 Minuten Infusionsdauer mit einem Mittelwert von 245 mg% fast genau das Gleichgewichtsniveau der Kurve für die Infusion mit 1,5 g Glukose ohne Hormonzusatz.

Verwertung der zugeführten Glukose

Bei langdauernden Infusionen mit einer Zufuhrquote von 1,0 g Glukose/kg KG/h lag das Maximum der Glukoseausscheidung in der dritten Sammelperiode (zwischen 60. und 90. Minute). Ab der 210. Minute betrugen die Glucoseausscheidungen im Harn während der halbstündlichen Sammelperioden nur noch zwischen 0,3 und 0,4 g. Dies änderte sich nicht mehr bis zum Ende der Infusion (25).

Bei unseren Versuchen wurden im Verlauf der Infusionen mit einer Zufuhrquote von 1,0 g Glukose/kg KG/h und gleichzeitiger Insulinzufuhr von der 1. bis zur 180. Minute (Gruppe A 1) bis zur 300. Infusionsminute nur Spuren von Glukose ausgeschieden. Der Mittelwert lag bei etwa 5 mg, bezogen auf die jeweils 30minütige Sammelperiode. Erst zwischen der 300. und 330. Infusionsminute konnte mit 5,4 g Glukose eine deutliche Zunahme der Ausscheidung registriert werden. Sie fiel in der nächsten Sammelperiode auf 1,05 g ab; nach der 360. Minute waren dann wiederum nur noch Spuren von Glukose im Urin nachweisbar.

Wurde bei einer Zufuhrquote von 1,0 g Glukose/kg KG/h Insulin erst ab der 80. Minute zugeführt, so verhielt sich die Glukoseausscheidung innerhalb der ersten drei Stunden analog zu den eingangs erwähnten Werten. Ab der 180. Infusionsminute waren jedoch nur noch Spuren von Glukose im Urin zu finden, im Mittel 10 mg/Sammelperiode. Das entspricht der physiologischerweise meßbaren Glukosurie (33). Die Verwertung der zugeführten Glukose konnte für diesen Zeitraum also praktisch mit 100 % berechnet werden.

Bei Infusionen mit 1,0 g Glukose/kg KG/h wurden von dem verabreichten Zukker insgesamt 97,2 % utilisiert. Durch zusätzliche Gabe von Insulin konnte bei gleicher Zufuhrquote die Gesamtverwertung auf 98,7 % gesteigert werden.

Infusionen mit 1,5 g Glukose/kg KG/h führten innerhalb der ersten Stunde zu einer erheblichen Glukosurie, deren Mittelwert bei 9,0 g lag. Nach Erreichen des Gleichgewichtsniveaus der Blutglukosekurve wurden durchschnittlich noch 3,2 g Glukose/Sammelperiode ausgeschieden.

Wurde bei gleicher Zufuhrquote an Glukose von Anfang an Insulin mitinfundiert, so sank die Glukoseausscheidung in der ersten Stunde auf durchschnittlich 2,4 g ab. Hier wurde, analog zum Verlauf der Blutglucosekurve, der initiale Gipfel abgefangen; im weiteren Verlauf der Infusion nähern sich die Werte für die Glukoseausscheidung an.

Setzt die Insulinzufuhr erst nach etwa 120 Minuten ein, dann fanden wir in den Sammelperioden nach der 180 Minute eine durchschnittliche Glukosurie von 1,25 g. In diesem Zeitraum war also die Verwertung der zugeführten Glukose gegenüber der insulinfreien Infusion um mehr als 60 % verbessert. Bis zur 180. Minute waren die Glukosemengen innerhalb der einzelnen Sammelperioden nahezu identisch.

In einer Dosierung von 1,5 g/kg KG/h zugeführte Glukose wurde bei langdauernden Infusionen zu 92,5 % verwertet. Bei zusätzlicher Insulingabe konnten wir die Gesamtverwertung im gleichen Zeitraum auf 95,70 % anheben.

Verhalten der Neutralfette

Bei Infusionen mit einer Zufuhrquote von 1,0 g Glukose/kg KG/h und Insulin fielen in der Gruppe A 1 die Neutralfette von einem mittleren Nüchternwert, der um 70 mg% lag, um etwa 40 % innerhalb der ersten 75 Minuten ab. Für die folgenden drei Meßwerte (165., 255. und 345. Minute) blieb die Mittelwertskurve in einem Bereich zwischen 42 und 53 mg%.

Auch in der Gruppe A 2, bei der Insulin nach 80 Minuten gegeben wurde, konnte der initiale Sturz der Neutralfette beobachtet werden, der prozentual in der gleichen Größenordnung lag wie bei A 1. Im Gegensatz zu dieser Gruppe kam es aber während des Zeitraumes der Insulinapplikation zu einem weiteren Abfall der Neutralfettwerte für die 165. Infusionsminute. Erst für die folgenden Meßwerte ergaben sich keine größeren Abweichungen mehr.

Ein analoges Verhalten zeigten die Neutralfettwerte bei Infusionen mit der Zufuhrquote 1,5 g Glukose/kg KG/h. Wurde Insulin von Beginn der Infusion an zugeführt, fielen die Werte bis zur 165. Minute ab und wiesen danach eine gleichbleibende, in einem Fall sogar leicht ansteigende Tendenz auf.

Insulinzugabe nach 120 Minuten führte nach initialem Neutralfettsturz zu einer weiteren kontinuierlichen Senkung der Serumwerte.

Tab. 2 Neutralfettwerte bei 1,0 bzw. 1,5 g Glukose/kg KG/h (in mg%) bei den vier Gruppen:

	A 1	A 2	B 1	B 2
Nüchtern	70,0	76,1	76,9	75,3
Nach 75 min.	42,5	47,1	66,7	57,2
Nach 165 min.	46,6	29,4	48,9	54,2
Nach 255 min.	51,2	27,2	59,1	52,0
Nach 345 min.	44,0	25,8	52,3	47,0

Verhalten der Freien Fettsäuren

Bei Infusionen mit 1,0 g Glukose lag der Nüchternwert der FFS am höchsten. Wurde Insulin gleich zu Beginn mitinfundiert, fielen die FFS-Werte bis zur 165. Minute steil ab. Nach Beendigung der Insulinzufuhr und weiterer Infusion reiner Glukoselösung gestaltete sich der weiter abfallende Verlauf der FFS-Mittelwertskurve wesentlich flacher.

Einen ähnlichen Verlauf nahm die Kurve bei den Infusionen mit 1,0 g Glukose, bei denen Insulin erst nach 80 Minuten gegeben wurde. Auch hier trat ein steiler Absturz der FFS-Werte von 0,604 mval/l (nüchtern) auf 0,242 mval (nach 75 Minuten) ein. Im Verlauf der Insulinzufuhr wurde auch hier die abfallende Kurve der FFS-Mittelwerte flacher: für die 165. Minute wurden 0,186, für die 255. Minute 0,182 und für die 345. Minute 0,151 mval/l bestimmt.

Auch bei Infusionen mit 1,5 g Glukose konnten wir den starken Abfall der FFS zu Beginn der Infusion beobachten. Er schien unabhängig davon, ob Insulin gleich zu Beginn oder erst später gegeben wurde.

Die Gruppe, die Insulin von Anfang an erhielt, hatte bei einem durchschnittlichen Nüchternwert von 0,640 mval/l noch einen 75-Minutenwert von 0,344 mval aufzuweisen. Für die folgenden Messungen verlief die Mittelwertskurve in einem Bereich zwischen 0,229 und 0,202 mval/l.

Den gleichen abflachenden Kurvenverlauf beobachteten wir auch in der Gruppe B 2. Auch hier spielte sich der steilste Sturz der FFS in den ersten 75 Minuten ab. Sie fielen von einem mit 0,502 mval/l ermittelten durchschnittlichen Nüchternwert auf 0,259 mval ab. Der 165-Minutenwert betrug 0,201, der 255-Minutenwert 0,182, der Schlußwert 0,175 mval/l.

Verhalten der Brenztraubensäure

Die Mittelwerte der Brenztraubensäure fanden sich zwischen der 75. und der 255. Infusionsminute auf einem Plateau, das gegenüber dem durchschnittlichen Nüchternwert von 0,42 mg% um etwa 50 % angehoben war. Für die letzte Bestimmung näherte sich der Mittelwert bei beiden Zufuhrquoten wieder dem Bereich des Nüchternwertes.

Es zeigte sich, daß nach Erreichen des oben erwähnten Plateaus die in der Gruppe B um 0,5 g Glukose/kg KG/h gesteigerte Zufuhr auf die Höhe des BTS-Spiegels keinen Einfluß mehr ausübte. Als Mittelwert für die 75. Infusionsminute wurde bei einer Zufuhr von 1,0 g Glukose 0,66, bei einer solchen von 1,5 g 0,64 mg% bestimmt.

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte der Pyruvatkonzentrationen im Verlauf der mehrstündigen Infusionen dargestellt:

Tab. 3 Durchschnittliche Pyruvatkonzentrationen bei langdauernden Infusionen mit 1,0 bzw. 1,5 g Glukose/kg KG/h

Zeitpunkt (min)	Pyruvatkonzentration (mg %)
Nüchtern	0,42
75	0,65
165	0,68
255	0,66
345	0,51

Insulinbestimmungen

In der Gruppe A 2, bei welcher 1,0 g Glukose/kg KG/h und Insulin ab der 80. Infusionsminute gegeben wurde, bestimmten wir in halbstündigen Abständen die jeweiligen Insulinspiegel und setzten sie in Beziehung zu den zu gleicher Zeit ermittelten Blutglukosewerten.

Dabei ergab sich ein sprunghafter Anstieg der Insulinwerte innerhalb der ersten Stunde nach Beginn der Insulinzufuhr, zwischen der 75. und 135. Infusionsminute erhöhte sich der Insulinspiegel um mehr als das dreifache. Um etwa den gleichen Faktor fiel er zwischen der 285. und 315. Infusionsminute wieder ab.

Tab. 4 Insulinbestimmungen in der Gruppe A 2 bei Glukoseinfusionen mit 1,0 g/kg KG/h und Beginn der Insulinzufuhr ab der 80. Infusionsminute

Zeitpunkt (min)	Blutglukosewert (mg%)	Insulinspiegel (mU)
Nüchtern	92	18,5
15	204	42
45	241	159
75	290	425
		Beginn der Zufuhr
105	230	540
135	210	1425
165	174	1440
195	128	1660
225	120	1950
255	115	1950
285	100	1850
315	122	580
345	114	300

In der Gruppe B 1 wurde der Insulinspiegel bis zur 135. Minute bestimmt. Die erhaltenen Werte sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tab. 5 Insulinbestimmungen in der Gruppe B 1 bei Glukoseinfusionen mit 1,5 g/kg KG/h und Insulinzufuhr von Beginn an über zwei Stunden.

Zeitpunkt (min)	Blutglukose (mg%)	Insulinspiegel (mU)
Nüchtern	84	21
15	286	2000
45	330	2900
75	322	4800
105	312	5200
135	302	3000

DISKUSSION

Blutglukose

Unsere Versuchsergebnisse erlauben zwei eindeutige Aussagen:

1. In der Periode kombinierter Glukose-Insulinzufuhr stellt sich der Blutglukosespiegel auf ein niedrigeres Niveau ein, im Vergleich zum Blutglukosespiegel während einer reinen Glukosezufuhr.
2. Die Glukoseverwertung nimmt zu, wenn zusätzlich zur Glukose Insulin infundiert wird.

Beide Ergebnisse sind als Bestätigung der klinisch und pharmakologisch schon häufig nachgewiesenen Insulinwirkung zu betrachten (8, 19, 23, 28). Von wesentlichem Interesse war für uns jedoch ein Vergleich der Blutglukosekurven, wie sie sich durch Zufuhr von Insulin von Anfang an bzw. erst im weiteren Verlauf der Infusion ergaben. Dabei zeigte sich, daß anfänglich zugesetztes Insulin den überhöhten Gipfel der Blutglukosekurve abfängt, der bei einer reinen Glukoseinfusion entsteht. Im anschließend sich einstellenden Gleichgewicht verlief die Glukose-Insulinkurve tiefer als diejenige bei reiner Glukosegabe. Wurde Insulin erst ab der 80. Minute zugeführt, fielen die Mittelwerte der Glukose-Insulin-Kurve erst nach Beginn der Insulinzufuhr tiefer ab als diejenigen der Kurve für reine Glukosezufuhr. Analog hierzu verhielt sich die auf jeweils halbstündliche Zeiträume berechnete Glukoseausscheidung im Urin, umgekehrt reziprok also die Glukoseverwertung.

Die Konsequenz, die wir aus diesem Verhalten zogen, ist vor allem therapeutischer Natur. In der parenteralen Ernährung ist man sehr oft auf die Zufuhr von Glukose in unterschiedlicher Dosierung angewiesen. In dem Bestreben, eine optimale Utilisation zu erreichen, wird hierbei häufig Insulin zugesetzt. Als beste Applikationsform empfiehlt sich nach unseren Ergebnissen die intravenöse, über einen längeren Zeitraum andauernde, d. h. die Zufuhr der entsprechenden Insulinmenge in der jeweils zu infundierenden Glukoselösung. Auf diese Weise können vom Standpunkt der Utilisation her gesehene, nutzlose Blutglukosegipfel mit entsprechenden renalen Verlusten abgefangen werden.

Was die Dosierung des Insulins betrifft, scheint uns deren Berechnung mit Hilfe des Glukoseäquivalents (2) möglich, dem die Annahme zu Grunde liegt, daß eine Einheit Insulin notwendig ist, um zwei Gramm Glukose zu verwerten.

Gleichzeitig mit dieser Überlegung zur therapeutischen Nutzung des "coupierenden" Effektes des Insulins stellte sich uns die Frage, wie dieser erklärt werden könne. Bei der Suche nach dieser Erklärung gehen wir von der Tatsache aus, daß der adäquate Reiz für die Insulinsekretion aus dem Pankreas in der Glukosekonzentration des durch die A. pancreatica zugeführten Blutes liegt, eine Tatsache, die seit den Untersuchungen von Grafe und Meythaler (19) bekannt ist und in den letzten Jahren nochmals untermauert wurde (16, 17, 32). Gastroenterale Faktoren, die die Insulinsekretion zusätzlich beeinflussen (17), brauchten bei unserer Versuchsanordnung nicht berücksichtigt werden.

Es liegt der Schluß nahe, daß die pankreaseigene Insulinsekretion mit einer gewissen Trägheit anläuft, so daß bei schnell ansteigendem Blutglukosespiegel die Produktion entsprechender Insulinmengen diesem nachhinkt. Dadurch lassen sich die anfänglich sehr hohen Blutglukosewerte bei reiner Glukosezufuhr erklären. Nach einem Zeitraum von 45 bis 75 Minuten ist dann die volle Insulinproduktion in Gang gekommen, was sich in unseren Kurven in der Einstellung auf eine angenäherte Gleichgewichtskurve dokumentiert. In den ersten 75 Minuten kann dann das exogen zugeführte Insulin den fehlenden körpereigenen Insulinanteil voll kompensieren. Die Bestimmungen des Insulinspiegels bestätigten uns diese Überlegungen. Leider war dies aus technischen Gründen nur in drei Fällen möglich. Dabei ergab sich aber, daß nach Erreichen der Gleichgewichtslage der Blutglukosekurve nach Beendigung der Insulinzufuhr einem Blutglukosespiegel zwischen 100 und 120 mg% eine Insulinkonzentration von etwa 300 mU/ml entsprach. Werte in diesem Bereich wurden in der Schlußphase der Infusion gefunden; das vorher zugeführte Insulin konnte angesichts einer Halbwertszeit von 20 - 40 Minuten (31) weitgehend vernachlässigt werden.

Bei allen Bestimmungen der Insulinkonzentration in den ersten 45 Minuten fanden wir keinen Wert über 170 mU/ml. Erst nach 75 Minuten war die Insulinkonzentration im Mittel auf 425 mU angestiegen. Bis zu diesem Zeitpunkt war

noch kein Insulin zugeführt worden.

Daraus ziehen wir den Schluß, daß bei Glukoseinfusionen der anfängliche Blutglukosegipfel dem aus der Anlaufzeit des Pankreas herrührenden realtiven Insulinmangel angelastet werden muß. Weiter wird dann auch verständlich, daß das in dieser Zeit zugeführte exogene Insulin in der Lage ist, den Blutglukosegipfel zu verringern.

In einem Fall hatten wir die Insulinkonzentrationen bei einem Versuch ermittelt, in dessen Verlauf von Anfang an Insulin gegeben worden war. Hier fanden sich schon in den ersten Minuten Werte über 1000 mU/ml.

Daß beim unbelasteten Organismus erstaunlich niedere Insulinkonzentrationen im Blut vorliegen, ist bekannt. Oberdisse (30) hat in diesem Zusammenhang die Frage aufgeworfen, ob dieses niedere Insulin überhaupt aus dem Pankreas stammt. Auch bei unseren Nüchternwerten lag der Insulinspiegel mit durchschnittlich 20 mU/ml sehr niedrig. Wenn wir sie in Vergleich setzen zu den Insulinkonzentrationen, die wir nach Erreichen der Gleichgewichtslage fanden, wird deutlich, daß vom Pankreas bei einer Glukosebelastung wie in unseren Versuchen beträchtliche Leistungssteigerung gefordert wird. Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß die erhöhten Werte aus einer Phase der Infusion stammen, in der sich das Pankreas an den Reiz Glukose adaptiert hatte. Vor daher erscheint es verständlich, daß der anfänglich notwendige Mehraufwand an Hormonproduktion nicht innerhalb der ersten Minuten bewältigt werden kann. So erklärt sich die verlängerte Anlaufzeit der Drüse bei vermehrter plötzlicher Belastung.

Eine weitere Erklärung des verspäteten Wirkungseintritts bietet auch die Beantwortung der Fragen, wo Insulin überhaupt wirkt, in welchem Zeitraum es zu seinem Wirkungsort gelangt, und welche Mechanismen bis zu seinem Wirkungseintritt dort statthaben.

Wir gehen mit Dost (10) von der Überlegung aus, daß die Senkungsgeschwindigkeit des Blutzuckerspiegels proportional sei der Anstiegsgeschwindigkeit des Konzentrationsgradienten des Insulins. Wäre dieser bzw. seine Anstiegsgeschwindigkeit am Ort des glukoseverarbeitenden Gewebes selbst bestimmbar,

dann dürfte er sich in dem Zeitraum, in dem die Blutglukosekurve noch ansteigt, nicht wirksam geändert haben.

Der Wirkungsort des Insulins ist mit weitgehender Sicherheit bekannt (31): Muskel- und Fettgewebe. Der dort ablaufende Mechanismus wird als Aktivierung des stereospezifischen Glukose-Transportsystems an den Zellmembranen verstanden (31). Die Zeit, die verstreicht, bis Insulin aus dem Pankreas über den großen Kreislauf Muskel- und Fettgewebe erreicht, kann vernachlässigt werden; sie dürfte 20 Sekunden kaum überschreiten (34). Mehr Beachtung verdient hingegen die Frage, wieviel Zeit die Aktivierung des Glukose-Transport-Systems in Anspruch nimmt. Auch bei denjenigen Versuchen, in denen wir von Anfang an Insulin und Glukose infundierten, fanden wir einen Anstieg der Blutglukosekurve. Nach unseren Überlegungen zum Glukoseäquivalent, das wir in etwa der Insulindosierung zu Grunde legten, wäre auch möglich gewesen, daß die Kurve gar keine oder zumindest eine flacher ansteigende Tendenz haben würde. Daß dennoch ein wesentlich steilerer Anstieg erfolgte, könnte so erklärt werden, daß innerhalb der ersten Minuten auch das exogen zugeführte Insulin an der Muskel- bzw. Fettzelle erst in einem zeitfordernden Prozeß zur Wirkung kommt, die Anstiegsgeschwindigkeit des Insulinkonzentrationsgradienten im glukoseverarbeitenden Gewebe erst später ansteigt und damit die proportionale Blutglukosesenkung einsetzt.

In diesem Sinne könnte auch die Tatsache gedeutet werden, daß bei den Infusionen, in deren Verlauf Insulin erst später zugeführt wurde, eine Latenzzeit verstreicht, bis die Blutglukosekurve auf das Gleichgewichtsniveau abfällt. Dies wäre dann wiederum die Zeit, nach der die Anstiegsgeschwindigkeit des Konzentrationsgradienten des Insulins im glukoseverarbeitenden Gewebe zugenommen hätte. Dabei ist es belanglos, ob man die Anstiegsgeschwindigkeit auf einen Wert Null bezieht oder auf einen schon erhöhten Insulinspiegel, wie er bei schon laufender Infusion im glukoseverarbeitenden Gewebe vorliegen dürfte.

Eine endgültige Beantwortung der Frage, wie exogenes Insulin die pankreaseigene Hormonproduktion beeinflußt, war bei unserer Versuchsanordnung nicht zu erwarten, da wir von einer Verwendung markierten Insulins Abstand nahmen.

Es ist allerdings zu vermuten, daß die endogene Insulinproduktion weitgehend zum Erliegen kommt.

Anhand unserer Versuchsergebnisse versuchten wir, in Vergleich mit den Resultaten der Maierschen Arbeit (25), einige Rückschlüsse zur Frage der Beeinflussung der endogenen Insulinproduktion durch exogenes Insulin zu ziehen. Wir gingen dazu aus von dem Verlauf der Blutglukosekurven, wie sie Maier bei reinen Glukoseinfusionen fand. Dabei verlief die Kurve nach gewisser Zeit von einem anfänglichen Gipfel aus auf einer tiefer gelegenen, angenäherten Horizontalen weiter. Dieser horizontale Verlauf wurde als Ausdruck eines nun erreichten Gleichgewichtsniveaus aufgefaßt. Versteht man den jeweiligen Blutglukosespiegel (BZ) als die Differenz aus Zufuhr (K_x) weniger - insulinabhängigem - Abbau, so ergibt sich die Gleichung

(I) $$BZ = K_x - k \cdot I_x$$

wobei k eine Konstante und I_x die jeweils vorhandene Insulinmenge darstellt.

Bei gleichbleibender Zufuhr und gleichbleibendem Blutglukosespiegel bedeutet das, daß im entsprechenden Zeitraum eine gleichbleibende Menge Insulin im Blut vorlag. So ist das "steady state" zu erklären.

Führten wir innerhalb des Zeitraumes, in welchem wir ein hormonelles Gleichgewicht erwarten durften, zusätzlich Insulin zu, dann verlief die Kurve nach einer bestimmten Zeit auch wieder angenähert im Gleichgewicht, aber auf einem tieferen Niveau. Die Differenz beider Kurven können wir rechnerisch formulieren: Den Zeitpunkt, an dem die Kurve der kombinierten Glukose-Insulin-Infusion sich von der Kurve der reinen Glukoseinfusion löst, legen wir als t_1 fest. Diesem Punkt ist dann der noch gemeinsame Wert beider Blutglukosekurven y_1 zugeordnet. Der Zeitpunkt der nächsten Blutentnahme, an dem sich beide Kurven schon voneinander entfernt haben, wird als t_2 bezeichnet. Ihm sind auf der Y-Achse, an der wir den Blutglukosespiegel ablesen, nun zwei Bezugspunkte zugeordnet, nämlich y_2, der auf der oberen Kurve (für reine Glukosezufuhr) liegt, und y_2', der Punkt, an dem die Blutglukosekurve (für kombinierte

Insulin-Glukose-Infusionen) die auf t_2 errichtete Senkrechte schneidet.

Nun läßt sich die Differenz beider Kurven (F_1), die in dem Zeitabschnitt $t_2 - t_1$ entsteht, als Fläche ausdrücken bzw. berechnen nach folgender Formel:

$$F_1 = ((t_2 - t_1)\, y_1 - \frac{(t_2 - t_1)\,(y_1 - y_2)}{2}) - (t_2 - t_1)\, y_2' + \frac{(t_2 - t_1)\,(y_1 - y_2')}{2}$$

Analog hierzu verfahren wir bei der Berechnung der Flächendifferenz F_2, die sich im folgenden Zeitraum zwischen t_2 und t_3, d. h. innerhalb des Zeitraumes zwischen unseren beiden nächsten Blutabnahmen, ergibt. Hier entsteht in der Formel eine Änderung nur dadurch, daß nun keinem Wert t ein gemeinsamer Wert y mehr zugeordnet werden kann, da sich die beiden Kurven für reine Glukose- und kombinierte Insulin-Glukosezufuhr jetzt zu keinem Zeitpunkt mehr schneiden. Vielmehr sind jetzt dem Wert t_2 die Werte y_2 und y_2', dem Wert t_3 die Werte y_3 und y_3' zugeordnet. Es resultiert dann als Flächendifferenz F_2 im Zeitabschnitt $t_3 - t_2$:

$$F_2 = ((t_3 - t_2)\, y_2 - \frac{(t_3 - t_2)\,(y_2 - y_3)}{2}) - (t_3 - t_2)\, y_3' + \frac{(t_3 - t_2)\,(y_2' - y_3')}{2}$$

Die gesamte Flächendifferenz F_{tot}, die während der gesamten Zufuhr des exogenen Insulins durch den unterschiedlichen Kurvenverlauf entsteht, erhält man dann durch Addition der Einzelflächen, die bis zum Zeitpunkt t_n berechnet werden, wobei t_n mit dem Ende der Insulinzufuhr zusammenfällt.

Es liegt auf der Hand, diese Differenz durch das exogen zugeführte Insulin bewirkt zu sehen, so daß wir Gleichung (I) erweitern können zu

$$\text{(II)} \qquad BZ = K_x - k \cdot I_x + I_e$$

I_e steht hier gleichbedeutend für das exogene Insulin. Fällt der Blutglukosewert ab, dann muß bei konstantem Wert K_x die Summe von I_x und I_e größer geworden sein. Nach unseren Überlegungen zum Glukoseäquivalent führten wir bei einer Dosis von 20 Einheiten Insulin pro 50 Gramm Glukose praktisch gar

kein freies Insulin zu, d. h. Insulin, das nicht schon zur Verwertung der gleichzeitig verabreichten 50 Gramm Glukose gebraucht würde. Wenn nun aber der Blutglukosespiegel dennoch sinkt, kann in dem Produkt $k \cdot I_x + I_e$ der Wert für I_x nicht kleiner geworden sein. Das heißt, daß durch die Zufuhr exogenen Insulins die Produktion an körpereigenem Hormon nicht vollständig zum Erliegen kam.

Wir dürfen also annehmen, daß ein Mechanismus, der bei ansteigendem Hormonspiegel die Insulinproduktion exakt reguliert, nicht vorhanden ist. Auch die Tatsache, daß bei älteren Menschen erhöhte Insulinkonzentrationen im Serum gefunden werden (6), spricht an sich gegen eine solche exakte Regulationsmöglichkeit.

Vernachlässigt haben wir bei unseren bisherigen Überlegungen andere Faktoren, die - unabhängig von der Zufuhr exogenen Insulins - die Hormonproduktion des Pankreas beeinflussen könnten.

Erwähnt sei in diesem Zusammenhang die Beziehung des autonomen Nervensystems zur Insulinsekretion. Nelson und Mitarbeiter (29) fanden unmittelbar nach Reizung des N. Vagus vorübergehend erniedrigte Insulinkonzentrationen im Blut der V. pancreatica. Zwar fehlt in unserer Versuchsanordnung ein Eingriff, der an Wirksamkeit einer elektrischen Stimulation dieses Nerven gleichkäme. Wir möchten aber doch zur Diskussion stellen, ob nicht im Verlauf unserer Infusionen bei einzelnen Versuchspersonen eine vagotone Situation vorgelegen und auf diese Weise die Insulinsekretion beeinflußt haben könnte. Im Zusammenhang mit dem verzögerten Anstieg des Insulinspiegels zu Beginn der Infusionen könnte diese Überlegung an Bedeutung gewinnen.

Störungen im hormonellen Gleichgewicht können auch durch Veränderungen im Elektrolythaushalt provoziert werden. Hier kommt vor allem dem Serum-Kalium Bedeutung zu. Es ist bekannt, daß Glukose den Serum-Kalium-Spiegel erniedrigt, wahrscheinlich über einen vermehrten Kaliumeinstrom in die Zelle (7) und daß Insulin bzw. die kombinierte Zufuhr von Insulin und Glukose diesen Effekt verstärkt, der auch therapeutisch genutzt werden kann (28). Ein Kaliummangel andererseits bewirkt eine reversible, erniedrigte Insulinausschüttung

sowie eine erniedrigte Glukosetoleranz, wie am Bild des Pseudodiabetes uraemicus gezeigt werden konnte (15). Es erscheint durchaus möglich, daß auch der Gesunde auf einen Kaliummangel ähnlich reagiert. Bei unseren Versuchen haben wir nun mit der gleichzeitigen Zufuhr von Glukose und Insulin günstige Voraussetzungen für eine Senkung des Serum-Kaliumspiegels geschaffen. Aus Sicherheitsgründen wurden deshalb in mehreren Fällen die Elektrolyte Kalium und Natrium in Stichproben kontrolliert. Dabei fanden sich für Natrium die Werte im Normbereich, für Kalium an der unteren Normgrenze.

Wenn dem Organismus nun über Stunden hinsichtlich des Kaliumgehalts nur ein Minimum des sonst vorhandenen Vorrats zur Verfügung steht, bestünde die Möglichkeit, daß innerhalb dieser Zeit die davon abhängige Hormonproduktion beeinträchtigt werden könnte.

Verwertung der zugeführten Glukose

Auch bei Erörterung der Ergebnisse, die wir hinsichtlich der Glukoseutilisation erhalten hatten, bot sich ein Vergleich mit denen der Maierschen Arbeit (25) an. In ihr wird über eine Gesamtverwertung von 99,1 - 99,9 % bei einer Zufuhrquote von 0,5 g Glukose/kg KG/h berichtet. Da bei einer solchen, fast vollständigen Utilisation durch Insulinzusatz keine Verbesserung der Verwertung mehr zu erwarten war, führten wir keine Infusionen in dieser Dosierung durch. Das obige Ergebnis läßt aber ganz allgemein den Schluß zu, daß in der parenteralen Ernährung die Glukoseverwertung ohne zusätzlich verabreichtes Insulin bei niederer Dosierung verbessert wird. Dieser Rückschluß wird durch Ergebnisse der nierenphysiologischen Forschung untermauert (33).

Da bei reinen Glukoseinfusionen von 1,0 bzw. 1,5 g/kg KG/h die Glukoseutilisation deutlich tiefer lag, konnten wir bei dieser Zufuhrquote von einer zusätzlichen Insulingabe eine Verbesserung der Gesamtverwertung erhoffen. Wir möchten das am Beispiel der Infusionen mit einer Dosierung von 1,5 g Glukose beleuchten.

Dabei ermittelte Maier eine Gesamtverwertung von 92,5 %. Durch zusätzlich mitinfundiertes Insulin wurde diese auf 95,7 % erhöht. Dabei näherten sich die Werte, die man bei Vergleich der Verwertung der Glukose durch initiale bzw. später einsetzende Insulinzufuhr erhält, denjenigen an, die wir bei Infusionen mit 1,0 g Glukose ohne Insulingabe erhalten hatten. Die Empfehlung, in der parenteralen Ernährung anfänglich erwähnten coupierenden Effekt des Insulins auszunutzen, verliert - in dieser Dosierung - an Gewicht. Das ist verständlich, wenn man bedenkt, daß bei unserer Zufuhrquote die Blutglukosekurve während der gesamten Infusion weit über der Nierenschwelle (34) für Glukose verläuft, unabhängig davon, ob Insulin gegeben wurde oder nicht.

Nimmt man von der mechanistischen Vorstellung einer exakt definierten Nierenschwelle Abstand und faßt die Glukoseausscheidung als Ausdruck einer mehr oder minder vollständigen Rückresorption auf, wie dies Renschler (33) in einer Titrationskurve darstellt, dann ergibt sich für den Bereich, in dem die Rückresorption zwar nicht mehr vollständig, aber prinzipiell noch möglich ist, eine

Schwankungsbreite, die zwischen Blutglukosewerten von 160 und 320 mg% liegt.

Auch dieses Modell erklärt uns den relativ geringen Unterschied der Utilisation bei anfänglicher und späterer Insulinzufuhr, da beide Kurven während der gesamten Infusion innerhalb dieses Bereichs liefen.

Andere Verhältnisse lagen bei den Infusionen mit 1,0 g Glukose und Insulin vor, wo die Blutglukosekurve über weite Strecken unterhalb eines Wertes von 160 mg% verlief. Tatsächlich fand sich in dieser Phase nur eine minimale oder gar keine Glukosurie. Dabei ergaben sich auch Unterschiede im Vergleich der Kurven, die über die unterschiedliche Wirkung von anfänglich bzw. erst später zugegebenem Insulin aussagten. War Insulin erst später gegeben worden, verlief die Blutglukosekurve etwa 165 Minuten lang unterhalb des Wertes 160 mg%, den Renschler als reelle Schwelle bezeichnet.

Bei gleich zu Beginn mitinfundiertem Insulin lag die Blutglukosekurve über einen deutlich längeren Zeitraum, im Mittel 240 Minuten, unterhalb der reellen Schwelle. Auch in der Anfangsphase der Infusion fanden wir die Blutglukosespitzen mit Werten um 200 mg% im unteren Bereich der Schwankungsbreite der oben erläuterten Titrationskurve. Bei diesen Blutglukosewerten kann noch mit einer relativ vollständigen Rückresorption der Glukose gerechnet werden.

Freie Fettsäuren

Das Verhalten der Freien Fettsäuren während langdauernder Glukosezufuhr war durch einen gleich zu Beginn der Infusion einsetzenden sturzartigen Abfall ihrer Serumwerte gekennzeichnet. Auffallend war, daß sich durch Zufuhr von Insulin über einen längeren Zeitraum hinweg keine Änderung der Steilheit der abfallenden Kurve mehr ergab.

Ein Sturz der FFS-Serumwerte nach einmaliger Zufuhr von Glukose wurde in der neueren Literatur schon mehrfach beschrieben (12, 13, 21), ebenso nach Zufuhr von Glukagon (13) und Insulin (12, 13, 44). Beim Diabetiker wurde dieser Sturz nur noch nach Zufuhr von Insulin, nicht mehr aber von Glukose beobachtet (44).

Unter Zugrundelegung dieser Erfahrung konnten wir erwarten, daß sich auch in unserer Versuchsanordnung während der Glukosezufuhr ein Abfallen der Serumwerte der FFS einstellen würde.

Den Sturz der FFS deuten wir als Folge einer Lipolysehemmung durch das vermehrt ausgeschiedene Insulin. Denn obwohl bezüglich der Insulinwirkung eigentlich nur die Aktivierung des stereospezifischen Glukose-Transportsystems an der Muskel- und Fettgewebszelle als gesichert gelten kann, darf man doch auch mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit mit einer Hemmung der Fettgewebslipaseaktivität durch das Insulin rechnen (31).

In diesem Zusammenhang erscheint es interessant, daß bei unserer Versuchsanordnung die exogene Zufuhr von Insulin keine wesentliche Senkung der FFS-Werte mehr ergab, auch dann nicht, wenn Insulin und Glukose, also zwei Stimulatoren des FFS-Sturzes, zusammen gleich zu Beginn der Infusionen verabreicht wurden. Ebenso veränderte später zugeführtes Insulin den Kurvenverlauf der FFS nicht mehr im Sinne einer weiteren Depression.

Eine Erklärung dieses Phänomens wäre darin zu finden, daß die massive Glukosezufuhr an sich schon ein Maximum an Insulinausschüttung bewirkt, und der so erreichte Insulinspiegel zur Bewältigung der sich auf diesem Sektor des Fettstoffwechsels ergebenden Aufgaben vollständig ausreicht. Exogenes Insulin

würde dann gewissermaßen sämtliche "Rezeptoren" an der Fettzelle besetzt vorfinden durch körpereigenes Hormon.

Andererseits scheint an dieser Stelle die Ansicht einiger Autoren erwähnenswert, die die Lipolyse für einen weitgehend insulinunabhängigen Vorgang halten (11). Der erhöhte FFS-Spiegel beim Insulinmangel-Diabetes wird hierbei lediglich auf eine Verschiebung des Gleichgewichts Lipolyse-Lipogenese zugunsten der Lipolyse zurückgeführt. Die Lipogenese ist behindert, weil das aus dem Glukoseabbau stammende Glycerin-I-Phosphat fehlt (11). Es fließen also vermehrt Fettsäuren und Glycerin in den Extracellulärraum.

Andere Versuche über die Wirkung des Insulins (5) lassen weitere Deutungsmöglichkeiten für den Sturz der FFS zu:

1. Die Freisetzung der FFS wird durch Insulin und/oder Glukose verringert. Dies konnte in vitro bei der Freisetzung der FFS aus dem epidydimalen Fettlager der Ratte nachgewiesen werden. Auch Fütterung der Tiere mit Kohlehydraten vor der Gewebsentnahme wirkt sich in dieser Richtung aus. Nach Goodman (18) kommt der Sturz der FFS bei Steigerung der Kohlehydratzufuhr durch einen verminderten Nachschub aus den Depots zustande.

2. Es liegen Beobachtungen vor, daß die Halbwertszeit der FFS nach Glukosezufuhr gegenüber Werten bei Nüchternen abnimmt (24).

3. Es gilt als nachgewiesen, daß das Fettgewebe in der Lage ist, zugeführte Glukose zu verwerten und daß Insulin den Glukoseumsatz im Fettgewebe steigert (14).

Wir nehmen an, daß bei dem großen Angebot von Glukose und Insulin bei unseren Versuchen, wobei wir jetzt vereinfachend exogenes und endogenes Insulin zusammen betrachten, die Mobilisierung der FFS aus ihren Depots zurückgedrängt wurde. Es erfolgte praktisch eine Umstellung des sonst auch von der Fettverbrennung profitierenden Organismus auf eine Kohlehydratverbrennung.

Für eine enge Koppelung zwischen Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel sprechen auch die Untersuchungen von Seyffert und Madison (37), die im Tierversuch bei Erhöhung der FFS-Werte im Serum eine Erniedrigung der Glukosefreisetzung

aus der Leber registrierten. Gleichzeitig war dabei die Utilisation der Glukose in der Peripherie um etwa 30 % zurückgedrängt, die Insulinsekretion jedoch signifikant erhöht. Swynghedauw und Mitarbeiter (38) erklären den FFS-Sturz nach einer einmaligen intravenösen Glukoseinjektion durch den Einstrom der Glukose in die Fettzelle, die sich mit Glycerophosphat anreichert, welches zur Glyceridsynthese benötigt und von der Glukose geliefert wird (5). Die Anwesenheit von Glycerophosphat im Überschuß bewirkt dann einen Einstrom der FFS in die Zelle. Er bewirkt dann einen Sturz der FFS im Serum; darüberhinaus wird aber auch jede weitere Produktion an FFS durch die Fettzelle gestoppt.

Die Autoren haben den Abfall der FFS nach einmaliger Injektion von 0,33 g Glukose/kg KG/h nur über einen Zeitraum von 60 Minuten beobachtet. Er entsprach in etwa demjenigen, den auch wir innerhalb der ersten 75 Minuten sahen. Es erscheint bemerkenswert, daß nach diesem Zeitraum die Kurve der FFS-Werte annähernd horizontal verläuft. Weitere Zufuhr über 4 Stunden - mit und ohne Insulin - bewirkte keine wesentliche Änderung mehr. Offenbar hat nach 75 Minuten der oben erwähnte Umschaltungsprozeß vom Fettstoffwechsel auf den Kohlehydratstoffwechsel sein Maximum erreicht.

Neutralfette

Die Kurve der Neutralfettwerte zeigte zu Beginn der Glukoseinfusionen eine stark abfallende Tendenz und pendelte sich dann in eine Gleichgewichtslage ein, wobei der Insulinzusatz den Kurvenverlauf nicht mehr wesentlich beeinflußte, unabhängig davon, ob Insulin zu Beginn oder zu einem späteren Zeitpunkt der Infusion zugeführt worden war.

Dieses Verhalten der Neutralfette bei Glukosezufuhr wurde schon in früheren Arbeiten (12, 21) herausgehoben. Auch über einen Sturz der Neutralfettwerte nach Insulingaben liegen Beobachtungen vor (13, 44).

Im Anschluß an unsere Überlegungen zum Sturz der Freien Fettsäuren bietet sich zunächst als Erklärung des Abfalls der Neutralfettwerte an, daß es sich dabei um eine Folge des verringerten Fettsäureangebotes, vor allem an die Leber handelt. Mit dieser Hypothese hat z. B. Eggstein gearbeitet (12); sie konnte durch weitere Beobachtungen gestützt werden.

Steinberg (zit. n. 12) stellte fest, daß in erster Linie die Konzentration der Freien Fettsäuren im Blut über ihren Einstrom in die Leber entscheidet. Bei entsprechend niedrigen Konzentrationen können also auch weniger Freie Fettsäuren in der Leber zu Neutralfetten umgebaut werden. Den Ort des Umbaus zu Neutralfetten hatten Stein und Shapiro (zit. n. 35) mittels C-14-markierter Palmitinsäure in die Mitochondrien bzw. Mikrosomen der Leber lokalisieren können.

Umgekehrt betrachtet Eggstein die erhöhten Neutralfettwerte im Blut des Diabetikers als Überlaufprodukt des erhöhten Zustroms an Freien Fettsäuren in die Leber.

Über diese rein konsekutive Deutung des Neutralfettsturzes hinaus betrachtet der schon bei der Besprechung der FFS zitierte Swynghedauw (38) das Verhalten der Neutralfette nur zum Teil als Folge des Sturzes der FFS. Er hält es für ebenso wahrscheinlich, daß die Glukose auf die Neutralfette ebenso wirkt wie auf die Freien Fettsäuren, nämlich in Form einer Steigerung ihres Einstroms in die Zelle durch Beschleunigung der Penetration.

Neutralfette sind bei ihrem Einstrom in die Fettzelle von den Lipasen der Zellmembran abhängig. Es handelt sich dabei nach seinen Vorstellungen um einen mehr aktiven, enzymatischen Vorgang, im Gegensatz zu dem mehr passiven beim Einstrom der Freien Fettsäuren. Dieses Verhalten legt Swynghedauw auch dem unterschiedlichen Kurvenverlauf zu Grunde, den er beim Abfall beider Substanzen im Serum registrierte: die Kurve für die FFS nahm einen linearen, diejenige für die Neutralfette einen exponentiellen Verlauf.

Brenztraubensäure

Die Analyse der Pyruvatwerte in unseren Versuchen hatte während der Infusionen einen fast plateauartigen Verlauf ergeben; erst bei der letzten Blutabnahme fielen die Werte wieder ab. Innerhalb dieses Plateaus, das zwischen der 75. und 255. Minute der Infusion vorlag, waren die Einzelwerte der Pyruvatkonzentrationen nur gering gegen einander verschoben.

Wir deuten dieses Ergebnis folgendermaßen: ganz allgemein gesprochen, stellt Pyruvat einen Glukosemetaboliten dar. Sein Einbau in die Verstoffwechselungsvorgänge der Glukose ist hinreichend bekannt (23). Bei dem in unserer Versuchsanordnung vorliegenden Überangebot an Glukose liegt auf der Hand, daß diese Metabolisierung während der Zufuhr gesteigert wurde. Die konsequente Folgerung ist, daß sich dies in einem Anstieg der Pyruvatkonzentrationen ausdrückt.

Im gleichen Sinne dürfte Insulin gewirkt haben. Eggstein und Knodel (12) konnten bei einmaliger Insulingabe zeigen, daß dem folgenden Blutzuckersturz um 45 % eine Pyruvatzunahme um maximal 35 % zugeordnet war. Die Autoren interpretieren dies als Ausdruck der Zunahme der Glykolyseprodukte. Interessanterweise ergab sich, daß durch Tolbutamid zwar ebenfalls eine Senkung der Blutglukosewerte, nicht aber ein gleichzeitiger Anstieg von Pyruvat erzielt werden konnte.

Als Ausdruck verringerter Glykolyse wäre ein abfallender Serumpyruvatspiegel zu interpretieren. Den erniedrigten Wert für BTS, den wir nach 345 Minuten fanden, könnten wir möglicherweise so erklären, daß nach fast sechsstündiger Zufuhr an Glukose der Organismus nun die Glykolyse auf ein Minimum reduziert hat. Eine gewisse Erschöpfung der Reserven wäre denkbar.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird über acht Infusionen an gesunden Versuchspersonen berichtet, in deren Verlauf Glukose mit einer Zufuhrquote von 1,0 bzw. 1,5 g/kg KG/h und über einen bestimmten Zeitraum hinweg Insulin verabreicht wurden, dieses entweder gleich zu Beginn der Infusion oder erst im weiteren Verlauf. Bestimmt wurden dann in regelmäßigen Abständen die Werte für Glukose, Pyruvat, Neutralfette und Freie Fettsäuren im Serum, sowie die Glukoseausscheidung im Harn. Methodik und Versuchsanordnung werden erläutert.

2. Der Verlauf der Blutglukosekurve und die Glukoseutilisation erfahren durch die zusätzliche Gabe von Insulin deutliche Änderungen im Vergleich zu einer Kurve und zur Verwertung, wie sie bei gleicher Zufuhrquote an Glukose ohne Insulin entstehen. Die Ergebnisse einer solchen Infusionsserie liegen uns in Form einer früheren Dissertation aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München vor und werden mit den unsrigen verglichen.

   Im Verlauf der Infusionen fallen die Werte für Neutralfette und Freie Fettsäuren steil ab, der Serum-Pyruvat-Spiegel steigt an.

3. Im folgenden werden die Ergebnisse diskutiert: das Verhalten der Freien Fettsäuren und Neutralfette unter dem Gesichtspunkt der engen Koppelung des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels; das Verhalten der Blutglukosekurve und der Glukoseverwertung unter dem Aspekt ihrer Beeinflussung durch exogenes Insulin. Mögliche Auswirkungen der exogenen Insulinzufuhr auf die körpereigene Hormonproduktion werden ebenso erörtert wie die Faktoren, die ein hormonelles Gleichgewicht, d. h. die Produktion adäquater Hormonmengen auf einen adäquaten Reiz hin, stören können.

   Die durch Insulin bewirkte Blutglukosesenkung wird rechnerisch als Flächendifferenz formuliert.

   Konsequenzen für die parenterale Ernährung werden besprochen.

LITERATURVERZEICHNIS

1 Beal, J.M., J.L. Smith and P.M. Frost:
Observations on the intravenous administrations of hypertonic glucose solutions in man.
Ann. of Surgery 138, 842 (1953)

2 Bertram, F. und H. Otto:
Die Zuckerkrankheit
Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 5. Auflage (1963)

3 Biedl, A. und R. Kraus:
Über intravenöse Traubenzuckerinfusionen am Menschen.
Wiener klinische Wochenschrift 1896: 55

4 Boehringer Mannheim:
Brenztraubensäure-Test (Enzymatische Bestimmung der Pyruvat-Konzentration im Blut).
4. Auflage (1962)

5 Cahill, C.F., B. Leboeuf and A.E. Renold:
Glycogen and glycerid-glycerol-stimulation by insulin.
J. biol. Chem. 234, 2540 (1959)

6 Chlouverakis, C., R.J. Jarret and H. Keen:
Glucose tolerance, age and circulating insulin.
The Lancet 15, 806 (1967)

7 Deterts, U.:
Über den Kaliumstoffwechsel
Mat. Med. Nordmarck 8, 407 (1956)

8 De Bodo, R.C., R. Staele, N. Altsulzer, A. Dunn and J.S. Bishop:
Effects of Insulin.
Diabetes 12, 27 (1963)

9 Dodd, K. and H.C. Lane:
Pediatrics 20, 668 (1957)

10 Dost, F.H.:
Der Blutspiegel
Georg Thieme Verlag, Leipzig (1953)

11 Eggstein, M.:
Med. Welt 18, 843 (1967)

12 Eggstein, M. und W. Knodel:
Kohlehydrat- und Fettstoffwechselprodukte im Blut nach Insulin und Rastinon.
Verhandl. d. Dt. Ges. f. Innere Medizin 72, 754 (1967)

13 Eymer, K.P., K. Schwarz und K.F. Weinges:
Das Verhalten der veresterten und nicht veresterten Fettsäuren unter dem Einfluß von Glucagon und Insulin beim Menschen.
Kl. Wschr. 39, 631 (1961)

14 Fritz, J.B. and E. Kaplan:
Am. J. Physiol. 200, 1047 (1961)

15 Gebhardt, K.,H. Liebermeister, K. Irmscher, D. Grüneklee und H. Daweke:
Mat. Med. Nordmarck 22, 192 (1970)

16 Goetz, F.C.:
The regulation of insulin secretion
Minnesota Medicine 50, 321 (1967)

17 Goetz, F.C., J.W. Manny and B.Z. Greenberg:
The regulation of insulin secretion
J. Lab. Clin. Med. 4, 537 (1967)

18 Goodman, D.S. and R.S. Gordon:
Am. J. Clin. Nutrition 6, 669 (1958)

19 Grafe, E. und F. Meythaler:
Arch. exper. Path. 125, 181 (1927)

20 Grüneklee, D., T. Takaishi und H. Daweke:
Mat. Med. Nordmarck 22, 231 (1970)

21 Havel, R.J.:
Early effects of fasting and of carbohydrate ingestion on lipids and lipoproteins of serum in man.
J. Clin. Invest. 36, 855 (1957)

22 Kaye, R. e.a.:
J. Clin. Invest. 37, 752 (1958)

23 Leuthard, F.:
Lehrbuch der physiologischen Chemie
Walter De Gruyter Verlag, Berlin, 15. Auflage (1963)

24 Laurell, G.:
Acta physiol. scand. 41, 158 (1957)

25 Maier, K.:
Inauguraldissertation München (1969)

26 Metz, R.:
The effect of blood glucose concentration on insulin output
Diabetes 9, 89 (1960)

27 Miller, M., W.R. Drucker and J.E. Owens:
Metabolism of intravenous fructose and glucose.
J. Clin. Invest. 31, 115 (1952)

28 Moeschlin, S.:
Therapiefibel der Inneren Medizin für Klinik und Praxis
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1961)

29 Nelson, W.C.:
Influence of vagus nerves on pancreatic insulin secretion
Diabetes 16, 852 (1967)

30 Oberdisse, K.:
Die Therapiewoche 18, 1 (1968)

31 Pfeifer, E.F.:
Dtsch. Med. J. 13, 385 (1966)

32 Pozza, G. e.a.:
Am. J. Physiol. 192, 497 (1958)

33 Renschler, H.:
Der Einfluß der Nierenfunktion auf die Glukoseausscheidung Gesunder.
Habilitationsschrift, Heidelberg (1965)

34 Rhein, H. und M. Schneider:
Physiologie des Menschen
Verlag Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg (1960)

35 Schwarz, K. und K.F. Weinges:
Bericht von der 4. Internationalen Diabetes-Konferenz
in Genf (1961)

36 Schmidt, F.H.:
Enzymatische Methoden zur Bestimmung der Blut- und Harnzucker
Internist 4, 554 (1963)

37 Seyffert, W.A. and L.L. Madison:
Diabetes 16, 765 (1967)

38 Swynghedauw, B., J.R. Claude et J.L. Beaumont:
Rev. Franc. Etudes Clin. et Biol. 10, 427 (1965)

39 Weichselbaum, T.E. e.a.:
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 75, 816 (1950)

40 Wierzuchowsky, M.:
Am. J. Physiol. 87, 311 (1936)

41 Wierzuchowsky, M.:
Am. J. Physiol. 90, 440 (1937)

42 Woodyatt, R.T., W.D. Sansum and M. Wilder:
J.A.M.A. 65,2067 (1915)

43 Zöllner, N. und D. Eberhagen:
Untersuchung und Bestimmung der Lipoide im Blut
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1965)

44 Zöllner, N. und H. Stuhlfauth:
Kl. Wschr. 37, 1162 (1959)

LEGENDE ZU DEN ABBILDUNGEN 1 - 3

Abb. 1 und 2

Blutglukosewerte bei reiner Glukosezufuhr (1,0 g)

Blutglukosewerte unter späterem Insulinzusatz

Zeitpunkt des Insulinzusatzes

Blutglukosewerte unter Insulinzusatz von Anfang an

Beendigung der initialen Insulinzufuhr

Blutglukosewerte bei reiner Glukosezufuhr (1,5 g)

Blutglukosewerte unter späterem Insulinzusatz

Zeitpunkt des Insulinzusatzes

Blutglukosewerte unter Insulinzusatz von Anfang an

Beendigung der initialen Insulinzufuhr

Abb. 3

FFS bei Insulinzufuhr von Anfang an

FFS bei späterer Insulinzufuhr

Beginn der Insulinzufuhr

Abb. 1 Verhalten der Blutglukosewerte
· bei Infusionen mit 1,0 g Glukose/kg KG/h
und Insulinzusatz
Erläuterungen s. Legende

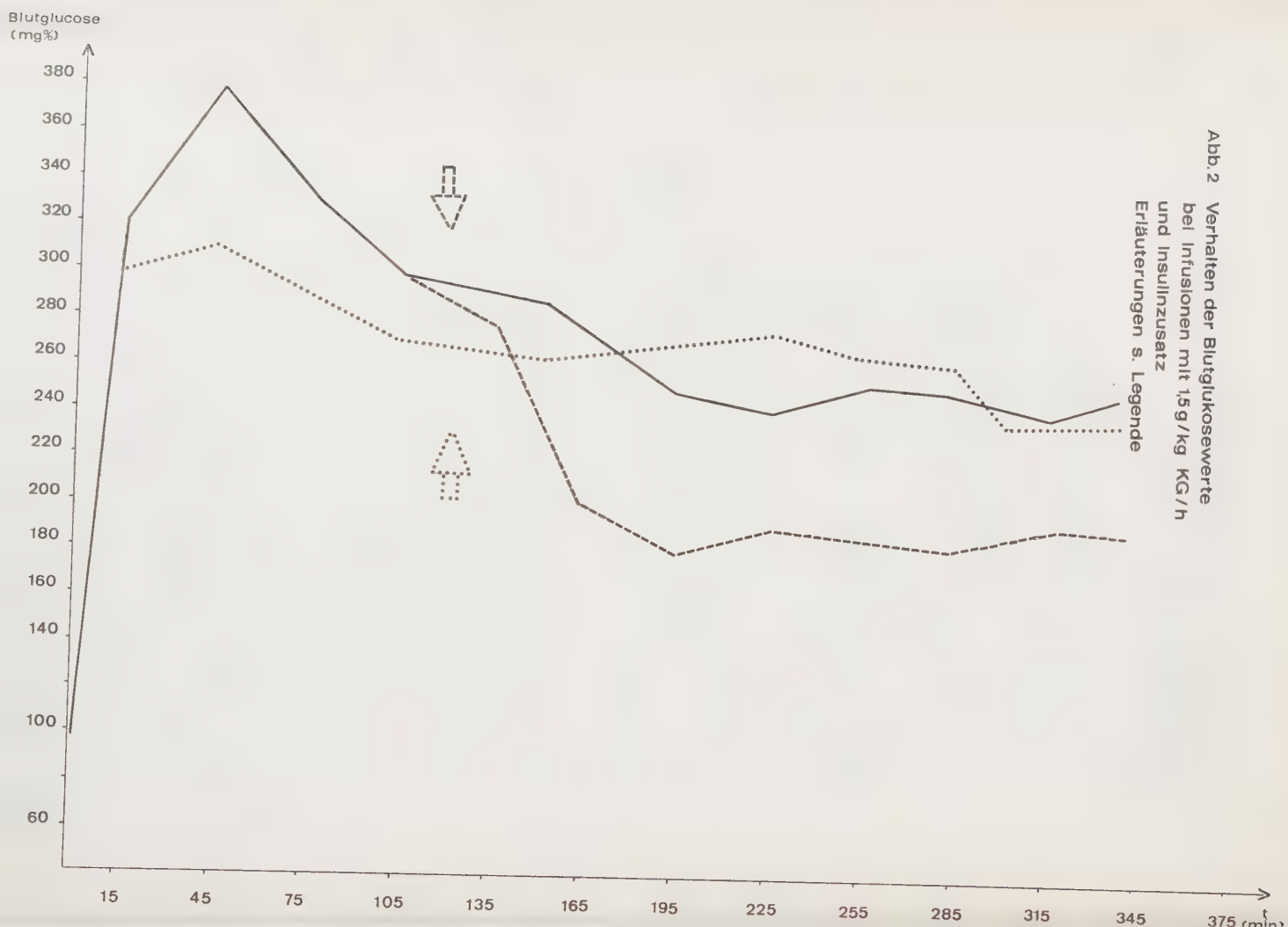
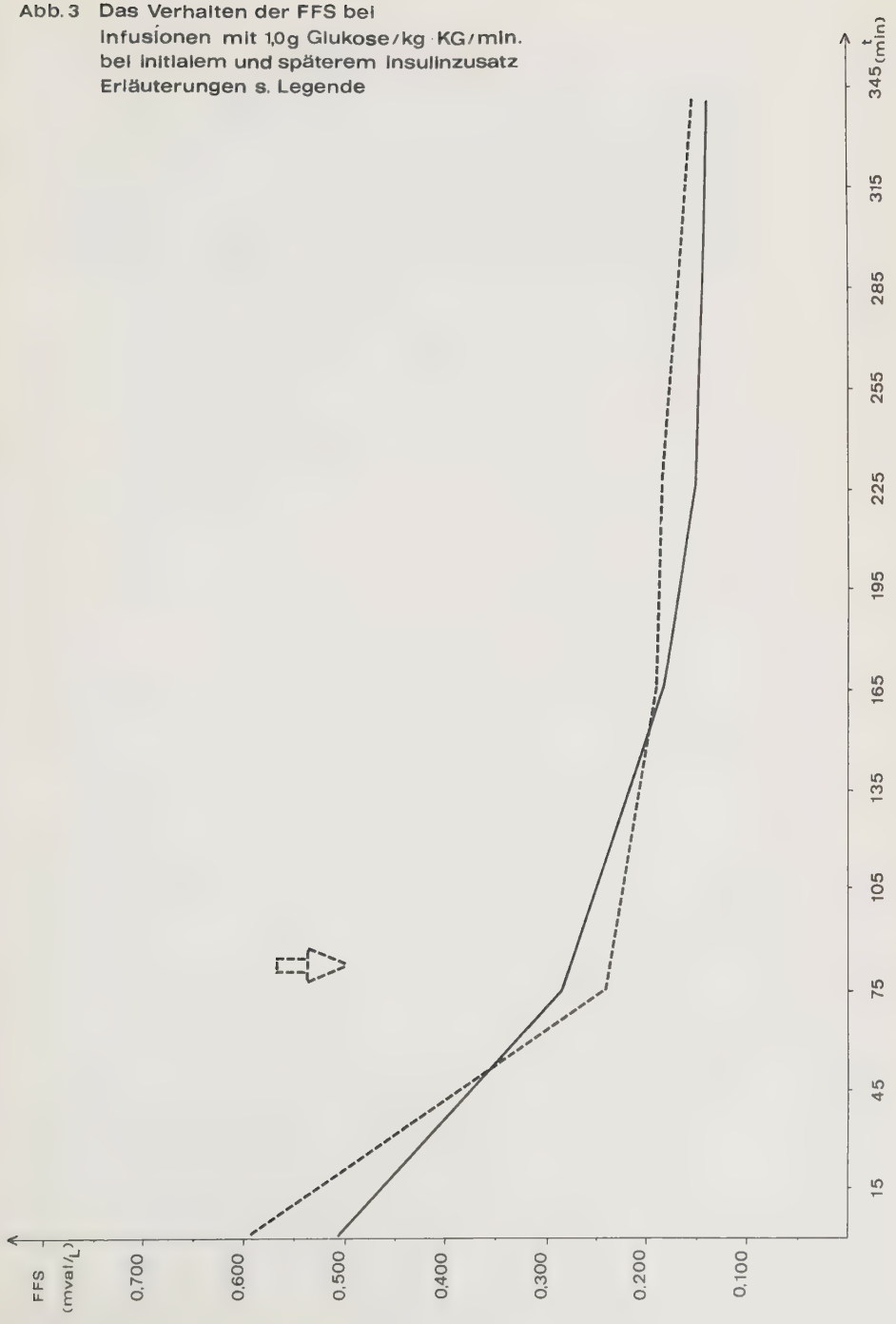


Abb. 2 Verhalten der Blutglukosewerte bei Infusionen mit 1,5 g/kg KG/h und Insulinzusatz
Erläuterungen s. Legende

Abb. 3 Das Verhalten der FFS bei Infusionen mit 1,0 g Glukose/kg KG/min. bei initialem und späterem Insulinzusatz Erläuterungen s. Legende



Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. med. N. Zöllner, Oberarzt der Medizinischen Poliklinik München. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. med. P.U. Heuckenkamp, der die in der vorliegenden Arbeit referierten Insulinbestimmungen durchführte und mir mit gutem Rat und steter Hilfsbereitschaft über zahlreiche Schwierigkeiten bei der Verfertigung der Arbeit hinweghalf.

LEBENSLAUF

Am 16. 4. 1942 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Oskar Mall und seiner Frau Maria, geb. Schmitt, in Karlsruhe geboren. Hier besuchte ich die Volksschule und das Realgymnasium, wo ich 1962 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1962 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Heidelberg; dort bestand ich die naturwissenschaftliche und die ärztliche Vorprüfung. Nach dem ersten klinischen Semester an der Universität Tübingen studierte ich in München weiter. Im Sommer 1968 absolvierte ich hier die ärztliche Prüfung.
Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt im Städtischen Krankenhaus Moabit in Berlin tätig.